Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. Staub

Zur Pharmakologie der Camphersäure

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Erich Wisshack aus Leipzig
(Deutsches Reich)

Basel 1937

Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. Staub

Zur Pharmakologie der Camphersäure

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Erich Wisshak aus Leipzig
(Deutsches Reich)

Basel 1937

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von

Herrn Prof. Dr. H. Staub

Tag der Promotion: 12. Juli 1937

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus

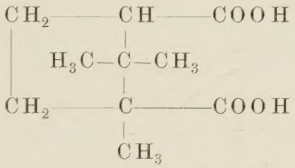
„Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie", Band 187, Heft 2

Verlag von F. C. W. Vogel in Berlin

Einleitung.

Die verschiedenen therapeutischen Indikationen zur Verordnung von Camphersäure, die im Laufe der Zeit aufgestellt worden sind, lassen sich in drei Gruppen einteilen. Erstens soll die Substanz campherähnliche Wirkungen auf Atmung und Kreislauf haben, zweitens soll sie gegen Nachtschweiße von Phtisikern wirksam sein und drittens soll sie desinfizierende Eigenschaften besitzen.

Zu 1. Camphersäure gehört chemisch, wie die nebenstehende Formel zeigt, nicht zur Camphergruppe.



Durch die oxydative Spaltung der einen Ringhälfte ist der doppelte Ring des Camphers zu einem einfachen geworden, der als Rest der aufgespaltenen Hälfte zwei Carboxylgruppen trägt. Der Name Camphersäure bezieht sich also nicht auf die chemische Konstitution, sondern nur auf die ursprüngliche Darstellungsweise.

Die erste pharmakologische Untersuchung der Camphersäure durch Wagener[1] im Jahre 1889 schien tatsächlich eine campherähnliche Wirkung auf den Blutdruck zu beweisen. Der Verfasser fand bei curarisierten Katzen und Kaninchen (ob eine Narkose stattfand und womit, ist nicht erwähnt) nach subcutaner Injektion von Campher periodische, je einige Sekunden anhaltende Blutdrucksteigerungen. Am Schluß der Arbeit schildert er einen analogen Kaninchenversuch mit Camphersäure, in dem der gleiche Effekt eintrat. 1906 konnte Fujitani[2] die Wagenerschen Ergebnisse nicht reproduzieren. Er führte dieselben darauf zurück, daß Wageners Camphersäure durch Oxydation mit Salpetersäure aus Campher hergestellt gewesen sei und viel Campher enthalten habe, während er selbst die campherfreie Säure der Firma Merck verwendete.

Außer den periodischen Blutdrucksteigerungen am Kaninchen beschreibt Wagener noch einen Katzenversuch, in dem nach subcutaner Injektion von 0,5 g

---

[1] Wagener, Hugo: Untersuchungen über die Wirkung des Camphers und der Camphersäure. Inaug.-Diss. Marburg 1889. — [2] Fujitani, J.: Arch. Intern. de Pharmacodyn. et de Thérapie XVI, S. 273 (1906).

Camphersäure (Natriumsalz) wiederholt epileptiforme Krämpfe auftraten, bis sich das Tier schließlich wieder erholte.

Endlich erwähnt er noch kurz eine curareartige Wirkung beim Frosch, ohne entsprechende Versuche anzuführen.

Obwohl nun später Fujitani weder Krämpfe noch Blutdrucksteigerung beobachtete, glaubte auch er auf Grund seiner Versuchsergebnisse an einer campherähnlichen Wirkung der Camphersäure festhalten zu müssen. Und zwar fand er nach intravenöser Injektion bei Kaninchen eine Beeinflussung von Atmung und Blutdruck (aber keine periodischen Steigerungen). Auf die genaue Beschreibung dieser Versuche kann verzichtet werden, da der erzielte Effekt für ein pharmakologisches Experiment viel zu gering war. Das gleiche gilt von Fujitanis Durchströmungsversuchen an isolierten Kaninchennieren, die eine Gefäßerweiterung und Diuresezunahme beweisen sollten, aber nach Tyrodes[3] Ansicht unter nicht genügend physiologischen Bedingungen durchgeführt wurden.

Eine curareartige Wirkung der Camphersäure am Kaltblütermuskel konnte Fujitani nicht feststellen. Bei Injektion von 0,1 g derselben als Na-Salz in den Brustlymphsack eines Frosches traten überhaupt keine Erscheinungen auf. Nach 0,15—0,2 g Motilitätsschwäche, paretische Körperhaltung und schwache, unregelmäßige Atmung, nach einigen Stunden Erholung. Nach 0,4 g rasches Verschwinden der willkürlichen Bewegungen und fast völliges Aufhören der Atmung, schließlich völlige Lähmung und im Laufe des Tages meistens Exitus.

Verschiedene Versuche an Froschherzen, isolierten und nichtisolierten Muskeln ergaben bei einigermaßen isotonischen Konzentrationen keine wesentliche Wirkung.

Die ersten klaren Resultate in der Frage der pharmakologischen Zugehörigkeit der Camphersäure zur Camphergruppe stammen von M. V. Tyrode[3] aus dem Jahre 1907. Um es vorweg zu nehmen: Tyrodes Resultate sind sämtlich negativ, bei einwandfreier und einfacher Versuchsanordnung. Es ist seither sichergestellt, daß Camphersäure pharmakologisch nicht zur Camphergruppe gehört und keine Wirkung auf Atmung, Blutdruck und Herzaktion von Warm- und Kaltblütern besitzt.

Tyrodes Versuche sind, um Säurewirkung zu vermeiden und wegen der besseren Löslichkeit mit Na-Camphorat ausgeführt. Nach der Injektion dieses Salzes in den Brustlymphraum von Fröschen zeigte sich das gleiche wie bei Fujitani, d. h. nach Verabreichung größerer Mengen (0,1—0,5 g) unspezifische Salzwirkung. Etwas anderes ließ sich auch am freigelegten Froschherzen durch subcutane Injektion oder direktes Auftropfen nicht erzielen.

Im akuten Toxizitätsversuch an Katzen und Kaninchen konnte dieser Autor mit Dosen von 6,0 g Camphorat pro Tier subcutan (Kaninchen von 1100 g, Katze von 2400 g) keine Vergiftungen erreichen. Er führt Wageners abweichende Ergebnisse auf Verunreinigung seines Präparates mit Campher oder einem giftigen Anion, z. B. Kalium, zurück.

Ebensowenig ließ sich durch intravenöse Verabreichung großer Mengen am narkotisierten Kaninchen eine Änderung der Atemfrequenz erzielen (20%ige Lösung, 2, 4 oder 10 ccm pro dosi mehrmals hintereinander).

Endlich ist noch zu sagen, daß analoge Versuche zum eventuellen Nachweis einer Blutdruckwirkung ganz einwandfrei negativ ausfielen.

Zu 2. Nach Fürbringer[4] ist Camphersäure imstande, die Nachtschweiße von Phtisikern prompt und sicher zu unterdrücken. Diese Angabe wurde dann von

[3] Tyrode, M. V.: Arch. intern. de Pharm. et de Thér. XVIII, S. 393 (1908). — [4] Fürbringer: Diskussion in d. Sitzung am 13. Juni 1888 der Berliner Med. Ges., Dtsch. med. Wschr. **1888**, S. 571.

Niesel[5] bestätigt. Nach Leu[6] soll diese Wirkung sicherer und nachhaltiger sein, als diejenige des Atropins. Über weitere positive klinische Erfahrungen finden sich in Fujitanis Arbeit Literaturangaben. Es soll hier nur die m. W. einzige pharmakologische Untersuchung, welche wiederum aus der erwähnten Arbeit von Tyrode stammt, erwähnt werden:

Ein kleines schwarzes Kätzchen wurde in Bauchlage aufgebunden, dann wurden 2 ccm 10%ige Chloraloselösung injiziert. Profuses Schwitzen an allen Extremitäten. Nach einer halben Stunde kein spontanes Schwitzen mehr. Nach weiteren 12 Minuten $2^1/_2$ ccm 20%iges Na-Camphorat subcutan. Darauf in Abständen von mehreren Minuten wiederholt Reizung eines Nervus ischiadicus: Profuse Sekretion. Später wurden noch 5 ccm injiziert. Ischiasreizung: Profuse Sekretion.

Ein zweiter Versuch mit Morphin statt Chloralose fällt nicht anders aus. Als jedoch zum Schluß 0,15 ccm 1%iges Atropin injiziert werden, bewirkt Ischiasreizung keine Schweißsekretion mehr.

Zu 3. Wirkt Camphersäure desinfizierend?

Experimentelle pharmakologische Untersuchungen darüber scheinen bis jetzt noch nicht zu existieren. Fujitani meint, es handle sich wohl nur um eine unspezifische Säurewirkung.

Von klinischer Seite wurde Camphersäure als Adstringens und mildes Antisepticum bei Krankheiten der Haut und der oberen Respirationswege vorgeschlagen (Reichert 1888[7]), sowie als Harn- und Darmdesinficiens (Fürbringer). Der letztgenannte Autor glaubt nur an eine Wirkung der freien Säure.

Im Jahre 1923 wurde von Liebmann[8] von neuem empfohlen, die Camphersäure als ein dem Hexamethylentetramin ebenbürtiges Mittel nicht in Vergessenheit geraten zu lassen.

Im Anschluß an diese Gruppe ist noch zu erwähnen, daß Gomes da Costa[9] 1928 in-vitro-Versuche mit Ascariden ausführte, die negativ ausfielen.

Experimenteller Teil.

Die Versuche wurden zum Teil angestellt, um das von Tyrode behauptete indifferente Verhalten des tierischen Organismus gegenüber Camphersäure nachzuprüfen.

Zweitens sollte die Frage der Desinfektionswirkung untersucht werden.

1. Versuche am Straubschen Froschherz.

Als Camphersäurestammlösung (C) wurde eine Froschringerlösung verwendet, bei der die Chlorionen des NaCl durch Camphorationen ersetzt waren. Das entspricht einer Camphersäurekonzentration von rund 1 : 100 bei annähernder Einhaltung von Reaktion und osmotischem Druck.

a) Beim Hinzufügen von $^1/_{10}$—$^2/_{10}$ ccm verdünnter oder unverdünnter C zum Inhalt der Kanüle erfolgt keine Beeinflussung der Herztätigkeit, und zwar sowohl bei normal schlagenden, wie bei durch langes Aufheben im Eisschrank oder Vergiftung mit Medinal oder Chloralhydrat geschädigten Herzen.

[5] Niesel: Dtsch. med. Wschr. **1888**, S. 818. — [6] Leu: Charité-Annalen **14**, 345 (1889). — [7] Reichert: Dtsch. med. Wschr. **1888**, S. 747. — [8] Liebmann: Schweizer med. Wschr. **1923**, Nr. 28, S. 672. — [9] da Costa, Gomes: C. r. des Séances de la Soc. de Biol. **98**, 1604—1606 (1928).

Nach Beendigung des Versuches wurde durch Stichproben festgestellt, daß die entstandenen Trübungen durch gramnegative Stäbchen verursacht waren.

Die Prüfung der Wasserstoffionenkonzentration der verwendeten Kochsalz-Camphersäurelösungen ergab Werte von 4,5 (1 : 200) bis 5,5 (1 : 3200).

b) Jetzt ergab sich die Frage: Was geschieht, wenn man den gleichen Versuch mit neutralisierter Camphersäure, z. B. mit Na-Camphorat durchführt, so daß die Säurewirkung ausgeschaltet ist?

Es zeigte sich, daß dann selbst bei 48stündiger Einwirkung die Colibazillen nicht mehr abgetötet wurden:

	15 Min.	60 Min.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	24 Std.	48 Std.
1 : 400	+	+	+	+	+	+	+ °
1 : 800	+	+	+	+	+	+	+ °
1 : 1600	+	+	+	+	+	+	+
1 : 3200	+	+	+	+	+	+	+
NaCl-Kontr.	+	+	+	+	+	+	+

c) Versuch a) wurde wiederholt, jedoch nur mit den Verdünnungen 1 : 800, 1 : 1600, 1 : 3200. Vorher wurde der Säuregrad dieser drei Lösungen bestimmt und zu jeder derselben eine Salzsäurelösung gleicher Azidität hergestellt. Handelte es sich in Versuch a) um eine reine Säurewirkung, so durfte sich jetzt zwischen Camphersäure und HCl kein Unterschied zeigen.

Der Versuch fiel unregelmäßig aus. Die Prüfung der Reaktion nach Beendigung desselben ergab ein regelloses Durcheinander, wie das ja bei Verwendung lebender Bazillen in ungepufferten Lösungen eigentlich zu erwarten war. Ich gebe deshalb hier nur denjenigen Teil des Versuches wieder, der eine Kontrolle von a) darstellt:

	Nach 1 Std.	4 Std.	6 Std.	24 Std.
1 : 800	+	+	—	—
1 : 1600	+	+	+ °	—
1 : 3200	+	+	+	—
NaCl-Kontr.	+	+	+	+ °

+ = trüb nach 24 Stunden, — = klar nach 48 Stunden, ° = Gramkontrolle.

d) Nun wurde mit einer ganz anderen Methodik versucht, einen Vergleich zwischen Camphersäure und einer sicher indifferenten anderen Säure, in diesem Fall Phosphorsäure, zu gewinnen.

1. Eine größere Anzahl von Bouillonröhrchen (22) wurde mit je 1—16 Tropfen steriler, einfach normaler Phosphorsäure versetzt.

2. Eine größere Anzahl Bouillonröhrchen (34) wurde mit verschiedenen Mengen von Camphersäurekristallen (von 2 mg aufwärts) versetzt, dann 24 Stunden geschüttelt. Dadurch ging die Camphersäure in allen Röhrchen vollständig in Lösung, außer in denjenigen, welche mehr davon enthielten, als der Löslichkeit entspricht.

Nun kam in alle Röhrchen, sowohl in die nach 1. wie in die nach 2. präparierten, ein Tropfen einer unverdünnten, 48stündigen Colikultur, worauf sie in den Thermostat gestellt wurden. Am folgenden Tag hatte sich ein Teil der Röhrchen getrübt, ein Teil war klar geblieben. Erst jetzt wurde überall durch Zusatz von 3 Tropfen B. D. H.-Universalindikator die Reaktion festgestellt.

Ergebnis:

1. Phosphorsäure.

Klar geblieben	Trüb	Schwach getrübt
rot (p_H = 4,5 oder weniger)	orange	orangerot
rot	orangegelb (p_H = 6)	orangegelb
rot	orangegelb	
rot	orangegelb	
rot	gelb (p_H = 6,5)	
rot	gelb	
rot	grünlichgelb (p_H = 7—7,5)	
rot		
rot		
rot		
rot		
rot		
orangerot (p_H = 5)		
orange (p_H = 5,5)		

2. Camphersäure.

Klar geblieben	Trüb	Schwach getrübt
orangerot	orangegelb ○	orangegelb
orangerot	orangegelb	
orangerot	orangegelb	
orange	orangegelb	
orange	gelb	
orange	gelb	
orange	gelb	
orange	gelb	
orangegelb	gelb	
orangegelb	gelb	
orangegelb	gelb	
orangegelb	gelb	
gelb	gelb	
	gelb	
	gelb	
	grünlichgelb ○	
	grünlichgelb	
	grünlichgelb	
	grünlichgelb	

○ = Gramkontrolle.

Dieses Ergebnis macht den Eindruck, als wenn die Grenze klar/trüb für Camphersäure nicht bei der gleichen Wasserstoffionenkonzentration läge, wie für Phosphorsäure. Die erstere scheint schon bei einer geringeren Säuerung entwicklungshemmend zu wirken, als die letztere. Man kommt also zu dem Verdacht, daß Camphersäure trotz des negativen Ausfalls von Versuch b) eine keimschädigende Wirkung besitzt, aber nur dann, wenn das Milieu sauer ist. Mit anderen Worten: Nicht das Anion ist wirksam, sondern die freie Säure (wie bei Salizyl- und Benzoesäure). Um diese Vermutung auf ihre Richtigkeit zu prüfen, wurden nun exaktere Versuche mit gepufferten Lösungen angestellt:

e) Es handelt sich im Prinzip um eine Wiederholung von Versuch a), jedoch mit verschiedenen gepufferten Lösungen.

Puffer p_H 5,0 : 21,01 g Zitronensäure + 200 ccm n-Natronlauge, aufgefüllt auf 1 Liter.

Puffer p_H 6,0: 3 Teile des ersten Puffers + 2 Teile 0,1 n Natronlauge.

Es wurden folgende Lösungen hergestellt:

Puffer 5,0 mit Camphersäure 1 : 300, 1 : 600, 1 : 1200 und 0.
Puffer 6,0 mit Camphersäure 1 : 300, 1 : 600, 1 : 1200 und 0.
0,9%ige Kochsalzlösung.

Den Camphersäurelösungen wurde die äquivalente Menge Na-Bicarbonat zugesetzt.

Sämtliche Lösungen wurden 2 Stunden bei 80° sterilisiert, dann wurden in 9 Eprouvetten je 2 ccm steril abgefüllt und je ein Tropfen einer unverdünnten 48stündigen Colibouillonkultur hinzugefügt.

Thermostat bei 37°. Abimpfung nach 4, 7, 24 Stunden.

Ergebnis:

	p_H 5,0				p_H 6,0				NaCl
	300	600	1200	0	300	600	1200	0	
Nach 4 Std. ...	+	+	+	+	+	+	+	+	+
„ 7 „ ...	+	+	+	+	+	+	+	+	+
„ 24 „ ...	−	−	+	+	+	+	+	+	+

+ = trüb nach 24 Stunden.

Nun wird in jedes p_H-5-Röhrchen ein Tropfen Methylrot gegeben, in jedes p_H-6-Röhrchen ein Tropfen Bromkresolpurpur. Es zeigt sich, daß sich die p_H-Werte nicht verschoben haben, abgesehen von einer winzigen Farbdifferenz zwischen den äußeren Gliedern bei beiden Reihen, welche schätzungsweise weniger als 0,2-p_H-Grade betrug. Diese Verschiebung darf außer wegen ihrer Kleinheit auch deshalb vernachlässigt werden, weil sie nach der alkalischen Seite erfolgte.

Der Versuch wurde unter Zwischenschaltung von Camphersäuredilutionen 1 : 800 und 1 : 1000, jedoch unter Weglassung von 1 : 300 und von sämtlichen p_H-6-Röhrchen wiederholt. Abgeimpft wurde nur einmal, nach 24 Stunden.

Die Abimpfröhrchen waren diesmal nach 24 Stunden alle trüb, die Camphersäure hat also diesmal selbst bei der Konzentration 1 : 600 die Keime nicht getötet.

Dagegen fiel folgender Befund auf: Wenn man die Abimpfröhrchen nicht erst nach 24, sondern nach 7 Stunden betrachtete, war nur die Kontrolle (abgeimpft von Konzentration 0) trüb, bei 1 : 1200 war die Trübung noch schwach, bei 1 : 1000, 1 : 800 und 1 : 600 zeigten sich erst beim Schütteln ganz feine Bakterienwölkchen.

Die Camphersäure hat also noch in der Verdünnung 1 : 1200 die Colibazillen so weit geschädigt, daß nach Abimpfung auf Bouillon die volle Trübung später erreicht wurde.

Dieses Resultat erwies sich als sicher reproduzierbar. Außerdem gewinnt dasselbe größere Bedeutung dadurch, daß die festgestellte keimschädigende Wirkung der Camphersäure auch noch bei weit stärkeren Verdünnungen als 1 : 1200 vorhanden ist.

Wiederholung:

p_H 5,0: 1 : 300, 1 : 600, 1 : 1000, 1 : 1200, 1 : 1600, 1 : 2400, 1 : 4800 und 0.
p_H 6,0: 1 : 300, 1 : 600, 1 : 1200 und 0.
Kochsalzlösung: 1 : 600, 0 (bezogen auf freie Camphersäure).

Abimpfung nur nach 24 Stunden, Betrachtung der Abimpfröhrchen 7 Stunden später.

Ergebnis:

p_H 5,0: 300, 600 klar, 1000, 1200 feine Wölkchen, 1600 schwach trüb, 2400 mäßig trüb, 4800 trüb + Gasblasen.

p_H 6,0: alle trüb + Gasblasen.

Kochsalz: alle trüb + Gasblasen.

(Nach 24 Stunden sind alle Röhrchen trüb. Bei p_H 5,0 1 : 600 sind die Bazillen auffallend klein, bei p_H 5,0 1 : 300 sind sie noch kleiner, fast kokkenähnlich, außerdem fehlt hier die Gasbildung.

Von der Bouillon p_H 5,0 1 : 300 wird nochmals abgeimpft: Es tritt keine Gasbildung auf, die Bazillen bleiben klein. p_H 5,0 1 : 600 bleibt ebenfalls verkleinert. p_H 6,0 1 : 300 wächst normal: groß und mit reichlicher Gasbildung.)

Prüfung mit Indikatoren: Reaktion überall wie bei Versuchsbeginn, bis auf die Differenz von 0,2 p_H-Graden zwischen den Außengliedern (s. oben).

Dieser Versuch wurde ein viertel Jahr später mit einem andern Colistamm (C 2) wiederholt, welcher nicht von menschlichem Stuhl, sondern von einer menschlichen Colicystitis stammte (Bact. coli immobile).

Ergebnis:

Abimpfung nach 4 Stunden, Ablesung nach weiteren 6 Stunden:

p_H 5,0: 1 : 300, 1 : 600, 1 : 1200 klar (Wölkchen), 1 : 2400 opal, 1 : 4800 schwach trüb, 0 trüb.

p_H 6,0: 1 : 300, 1 : 600, 1 : 1200 trüb.

Kontrolle: trüb. (Nach 24 Stunden alle trüb.)

Abimpfung nach 24 Stunden, Ablesung nach weiteren 7 Stunden:

p_H 5,0: 1 : 300 klar, 1 : 600 klar (Wölkchen), 1 : 1200 opal, 1 : 2400 schwach trüb, 1 : 4800 trüb, 0 trüb + Gasblasen.

p_H 6,0: 1 : 300 trüb, 1 : 600, 1 : 1200 trüb + Gasblasen.

Kontrolle: trüb + Gasblasen. (Nach 24 Stunden alle trüb.)

5. Harndesinfektionsversuche an Hunden mit spontaner Cystitis.

Die verwendeten drei Tiere wiesen folgenden Urinbefund auf: Stets mehr oder weniger trüb, meistens alkalisch, manchmal sauer, Sediment: viel, stets Leukocyten und Plattenepithelien, oft Spermatozoen. Gramfärbung: Verschiedene Kokken und Stäbchen in wechselnder Menge.

Die Entnahme erfolgte mit dem von H. F. O. Haberland („Die operative Technik des Tierexperimentes") angegebenen Urinal für männliche Hunde, um den Katheterismus zu vermeiden. Das Urinal wurde durch einen kurzen Schlauch mit einer gummigeschützten Glasflasche verbunden und das Tier durfte damit solange herumspringen, bis es die gewünschte Urinprobe lieferte.

a) Die Tiere erhalten sieben Tage lang 15 g NaH_2PO_4 täglich dem Futter beigemengt. Während dieser Zeit ist der Urin sauer, sonst wie oben.

b) Daran anschließend sieben Tage lang 15 g NaH_2PO_4 + 5 g Camphersäure. Urinbefund während dieser Zeit: sauer, sonst wie oben.

c) Zum Vergleich sieben Tage lang 15 g NaH_2PO_4 + 3 g Hexamethylentetramin täglich. Urinbefund: sauer, sonst wie oben.

6. Quantitative Bestimmung der Ausscheidung von Camphersäure beim Menschen.

Nach Einnahme von 2,0 g Camphersäure wird die gesamte 12stündige Urinmenge (250 ccm) wie folgt aufgearbeitet:

Zusatz von so viel Kalkwasser, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Darauf Filtration, Ansäuern mit Salzsäure und Ausschütteln mit Äther. Dann Ausschütteln

des Ätherauszuges mit Natronlauge, Ansäuern der wässerigen Phase, Ausschütteln mit frischem Äther, Abdestillieren des letzteren. Es bleibt eine braune Kristallmasse zurück.

Diese wird in Natronlauge aufgelöst. Darauf Entfernung der Kohlensäure mit Barytwasser, Filtration, Versetzen des Filtrats mit Bleinitratlösung.

Der entstandene Niederschlag wird mehrmals gewaschen, dann in Salpetersäure aufgelöst. Ausschütteln mit Äther. Ausschütteln des Äthers mit Natronlauge. Zusatz von Schwefelsäure fällt alles noch vorhandene Blei aus. Entfernung der Schwefelsäure durch Barytwasser, Filtration, Ansäuern mit Salzsäure. Ausschütteln mit Äther, Abdunsten desselben. Waschen der zurückbleibenden, gelb gefärbten Kristallmasse mit Chloroform. Nochmaliges Umkristallisieren mit wasserfreiem Äther. Die nunmehr weiße Substanz wiegt 1,3 g.

Die Schmelzpunktbestimmung ergibt 186° (Camphersäure 187°).

Die Substanz hat also mit Camphersäure folgende Eigenschaften gemeinsam:

Lösliches Na-Salz,	Unlöslichkeit in Chloroform,
„ Ca- „ ,	Schwerlöslichkeit in Wasser,
„ Ba- „ ,	Löslichkeit in Äther,
unlösliches Bleisalz,	Schmelzpunkt.

Da nicht anzunehmen ist, daß bei dem geschilderten Isolationsverfahren auch solche Camphersäure gewonnen wird, die in gekuppelter Form im Urin vorhanden war, ist hiermit gezeigt, daß von 2 g per os aufgenommener Camphersäure nach 12 Stunden 65% unverändert und nicht an andere Substanzen gekuppelt ausgeschieden wurden.

Besprechung der Versuche.

Die Versuche 1a—d zeigen, daß sich die Camphersäure gegenüber dem nach Straub isolierten Froschherz indifferent verhält. Das gleiche gilt für den Blutdruck der narkotisierten Katze nach intravenöser und subcutaner Injektion großer Mengen.

Versuch 3a weicht im Ergebnis scheinbar von Tyrodes[3] und Fujitanis[2] Feststellungen ab, da ja bei diesen Autoren schon nach kleineren Mengen (0,4—0,5 g pro Tier) Exitus durch Salzwirkung eintrat. Der Grund liegt darin, daß bei unserer Versuchsanordnung eine der beiden Komponenten der Salzwirkung, nämlich die Austrocknung, ausgeschaltet ist, da den Fröschen beliebig viel salzfreies Wasser zur Verfügung steht. Die zweite Komponente, die Verdrängung der anderen Ionen durch Natrium, bleibt natürlich erhalten. Das eigentliche Ergebnis Tyrodes[3] und Fujitanis[2], nämlich die große Ungiftigkeit der Camphersäure, wird durch die genannte Abweichung nur noch unterstrichen.

Versuch 3b und c erfordern keine besondere Besprechung.

Versuch 4. Hier soll gezeigt werden, daß der Camphersäure antiseptische Eigenschaften zukommen, die über eine bloße H-Ionenwirkung hinausgehen.

Diese Eigenschaften fanden sich nur bei saurer Reaktion, d. h. bei Anwesenheit freier Camphersäure und nicht bei alkalischer, d. h. Anwesenheit von Camphorationen. Sie ließen sich nur durch eine besondere Versuchsanordnung (Versuch 4c) nachweisen, so daß man nicht von einem Desinfektionsmittel im gewöhnlichen Sinn sprechen kann. Auch läßt sich

nicht sagen, ob Experimente mit anderen bei p_H 5,0 lebensfähigen Bakterien ähnlich ausfallen würden. Damit soll aber nicht gesagt sein, daß die festgestellte Wirkung zweifelhaft wäre; denn sie ist erstens reproduzierbar und zweitens noch bei starken Verdünnungen vorhanden. Ob sie ihrer Art und Stärke nach geeignet ist, die Camphersäure zu einem brauchbaren Harn-, Darm-, Wund- oder Schleimhautdesinficiens zu machen, ist auf Grund der vorliegenden Versuche nicht zu beurteilen. Die Hundeversuche (Versuch 5) zur Entscheidung heranzuziehen, ist nicht möglich. Bei der geringen Anzahl von Tieren und der unbekannten Bakterienflora wäre nur ein positiver Versuchsausfall von Bedeutung gewesen.

Zusammenfassung.

1. Es wurden mit Camphersäure Toxizitätsversuche an Frosch und Maus durchgeführt. Dabei ließ sich auch nach den größten technisch applizierbaren Dosen nur eine unspezifische Salzwirkung feststellen.

2. Versuche am isolierten Froschherzen zeigten keine campherähnliche Wirkung.

3. Hohe subcutane und intravenöse Dosen von Camphersäure ließen den Blutdruck an der Katze unbeeinflußt.

4. Es wurde gezeigt, daß der Camphersäure im Gegensatz zu ihren Salzen eine geringe, aber deutlich über die bloße H-Ionenwirkung hinausgehende keimschädigende Wirkung gegenüber Colibazillen in Vitro zukommt.

5. Es wurde gezeigt, daß beim Menschen nach Einnahme von 2,0 g Camphersäure in 12 Stunden 65% unverändert im Harn erschienen.

Die Arbeit wurde auf Anregung von Herrn Prof. Dr. H. Staub und mit Unterstützung von Herrn P.-D. Dr. Berger und Dr. Rothschild ausgeführt.

Druck von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig
Printed in Germany